Family list

12 family members for: DE3049179

Derived from 8 applications

Back to DE3049179

Use of a powder of a vinyl copolymer as binder for pharmaceutical

coatings

Inventor: BOESSLER HANNS (DE); RAUCH HUBERT Applicant: ROEHM GMBH (DE)

(DE)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: C08F6/00; A61K9/28; A61K9/32 (+12)

Publication info: CH621258 A5 - 1981-01-30

Coating agent for medicaments and methods for making and using the

same

Inventor: BAUER KURT HEINZ (DE); OSTERWALD Applicant: ROEHM GMBH (DE)

HERMANN (DE); (+2)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: CO8J3/02; A61K9/28; A61K9/50 (+9)

Publication info: CH650923 A5 - 1985-08-30

No title available

Inventor:

Applicant:

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: C08F6/00; A61K9/28; A61K9/32 (+11)

Publication info: DE2512238 A1 - 1976-05-26

DE2512238 B1 - 1976-05-26

BINDEMITTEL FUER ARZNEIMITTELUEBERZUEGE.

Inventor: BAUER KURT HEINZ (DE); OSTERWALD Applicant: ROEHM GMBH (DE)

HERMANN (DE); (+2)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: A61K9/28; A61K9/50; F02B3/06 (+4)

Publication info: DE3049179 A1 - 1982-07-29

DE3049179 C2 - 1987-07-02

ZAIKEIYOFUIRUMUKEISEISEIKOOCHINGUZAINOSEIHO

Inventor: BOESSLER HANNS (DE); RAUCH HUBERT Applicant: ROEHM GMBH (DE)

(DE)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: C08F6/00; A61K9/28; A61K9/32 (+13)

Publication info: JP1370010C C - 1987-03-25 JP51110017 A - 1976-09-29

JP61033006B B - 1986-07-31

MANUFACTURE OF FILM FORMING COATING AGENT

Inventor: BAUER KURT HEINZ (DE); OSTERWALD Applicant: ROEHM GMBH (DE)

HERMANN (DE); (+2)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: cosj3/02; A61K9/28; A61K9/50 (+9)

Publication info: JP57130924 A - 1982-08-13

Copolymeric resin binder powders

Inventor: BOESSLER HANNS (DE); RAUCH HUBERT Applicant: ROEHM GMBH (DE)

(DE)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+2)

IPC: A61K9/28; A61K9/50; C08F6/22 (+6)

Publication info: US4112215 A - 1978-09-05

Coating agent for medicaments and methods for making and using the

same

Inventor: BAUER KURT H (DE); OSTERWALD

Applicant: ROEHM GMBH (DE)

HERMANN (DE); (+2)

EC: A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; (+1)

IPC: CO8J3/02; A61K9/28; A61K9/50 (+8)

Publication info: US4433076 A - 1984-02-21

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BINDEMITTEL FUER ARZNEIMITTELUEBERZUEGE.

Publication number: DE3049179

Publication date: 1982-07-29

Inventor:

BAUER KURT HEINZ (DE); OSTERWALD HERMANN

(DE); LEHMANN KLAUS (DE); DREHER DIETER (DE)

Applicant:

ROEHM GMBH (DE)

Classification:

- international:

A61K9/28; A61K9/50; F02B3/06; A61K9/28; A61K9/50;

F02B3/00; (IPC1-7): A61K9/28

- European:

A61K9/28H6B2; A61K9/28H6D; A61K9/50H6B

Application number: DE19803049179 19801224

Priority number(s): DE19803049179 19801224; DE19752512238 19750320

Report a data error here

Abstract not available for DE3049179

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(9) BUNDESREPUBLIK

® Offenlegungsschrift

(5) Int. Cl. ³: A61K9/28



DEUTSCHLAND

[®] DE 3049179 A1



DEUTSCHES

PATENTAMT

Aktenzeichen:

Anmeldetag:

Offenlegungstag:

P 30 49 179.3

24. 12. 80

29. 7.82

Anmelder:

Rõhm GmbH, 6100 Darmstadt, DE

Zusatz zu: P 25 12 238.7

Erfinder:

Bauer, Kurt Heinz, Prof. Dr.; Osterwald, Hermann, 7800 Freiburg, DE; Lehmann, Klaus, Dr., 6101 Roßdorf, DE; Dreher, Dieter, 6101 Bickenbach, DE

Bindemittel für Arzneimittelüberzüge

Bindemittel für Arzneimittelüberzüge

Patentansprüche

5

10

15

20

25

1. Verwendung eines durch Sprühtrocknen aus einer wäßrigen Kunststoffdispersion gewonnenen Pulvers eines physiologisch unbedenklichen, in organischen Lösungsmitteln löslichen Vinylcopolymerisats, wobei am Aufbau des Vinylcopolymerisats als wasserlösliche ungesättigte Verbindungen äthylenisch ungesättigte polymerisierbare Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Salze, Amide, Hydroxyalkylester, Monoalkylaminooder Dialkylaminoester oder Monoalkylamino- oder Dialkylaminoalkylamide oder die wasserlöslichen Salze oder Quaternierungsprodukte der genannten Aminogruppen enthaltenen Verbindungen oder Vinylpyrrolidon oder ein N-Vinylimidazol und als eine oder mehrere ungesättigte, wasserunlösliche Homopolymerisate ergebende Verbindungen ein Styrol, Vinylacetat, ein Olefin oder vorzugsweise ein Alkylester der Acryl- oder Methacrylsäure mit 1 bis 10 C-Atomen im Alkylrest beteiligt sind, das in einem Teil des Bereichs zwischen pH 1,5 und 8 wasserunlöslich und in einem anderen Teil dieses Bereichs in Wasser löslich oder quellbar ist, als Bindemittel bei der Zubereitung von filmbildenden Überzugsmittellösungen für Arzneiformen nach Patent 25 12 238,

dadurch gekennzeichnet,

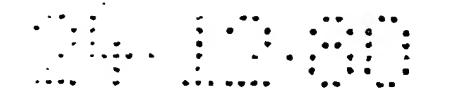
daß das durch Sprühtrocknen gewonnene Pulver in Form einer Suspension in einer wäßrigen Lösung eines Weichmachungsmittels für das genannte Vinylcopolymerisat angewendet und durch Erwärmen der Suspension in eine Überzugslösung übergeführt wird.

- 2. Verwendungsverfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das in der Suspension enthaltene Wasser beim Erwärmen wenigstens teilweise verdampft wird.
- 3. Verwendungsverfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension auf der Oberfläche der Arzneiform in eine Überzugsmittellösung übergeführt wird.

Bindemittel für Arzneimittelüberzüge

Das Hauptpatent 25 12 238 betrifft die Verwendung eines durch Sprühtrocknen aus einer wäßrigen Kunststoffdispersion gewonnenen Pulvers eines physiologisch unbedenklichen, in organischen Lösungsmitteln löslichen Vinylcopolymerisats, dessen Aufbau und Löslichkeitseigenschaften im Anspruch 1 näher bezeichnet sind, als Bindemittel bei der Zubereitung von filmbildenden Überzugsmittellösungen für Arzneiformen. Nach dem Hauptpatent wird die Überzugsmittellösung auf die Arzneiform aufgetragen und durch Verdunsten des Lösungsmittels in einen Überzugsfilm umgewandelt.

Aus der europäischen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 8780 ist ein Verfahren zur Herstellung
magensaftresistenter Überzüge auf Arzneiformen bekannt,
bei dem man auf die Arzneiform eine Suspension eines feinteiligen, wasserunlöslichen Cellulosederivats in einer
wäßrigen Lösung eines über 100°C siedenden Weichmachungsmittels für das Cellulosederivat aufträgt und die aufgetragene Schicht erwärmt. Dabei verdunstet ein Teil des in
der Suspension befindlichen Wassers, wodurch die Konzentration des gelösten Weichmachungsmittels solange zunimmt,



-2-4

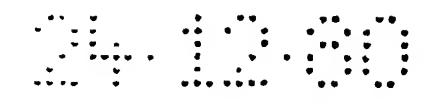
Abkühlen erstarrt die Lösung zu einem harten Überzug.

In Anlehnung an die aus der Kunststofftechnik bekannte
Plastisol-Technologie wird dieses Verfahren auch als
Thermogelierung bezeichnet. Vor der Herstellung von Überzügen aus organischen Lösungen hat dieses Verfahren den
Vorteil, daß man auf brennbare oder physiologisch nicht
unbedenkliche Lösungsmittel verzichten kann. Man verwendet zwar auch rein wäßrige Überzugsmitteldispersionen
zum Beschichten von Arzneiformen, jedoch sind diese in
der Lagerbeständigkeit, der Haltbarkeit und der Verarbeitbarkeit zusammen mit Füllstoffen und Pigmenten nicht
immer befriedigend.

- Da das Verfahren der Thermogelierung auf Cellulosederivate beschränkt ist, läßt es nicht die volle Gestaltungsfreiheit zu, die dem Galeniker bei der Herstellung von Arzneimittelüberzügen aus organischen Überzugsmittellösungen zu Gebote steht. So konnten Vinylpolymerisate und vor allem Acrylpolymerisate, die in großem Umfang in Form von organischen Lösungen zum Überziehen von Arzneiformen verwendet werden, nach dem Thermogelierungsverfahren bisher nicht verwendet werden.
- Für das Thermogelierungsverfahren sollen Bindemittelpulver in einer Korngröße, bei der 95 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser von 150 μm und vorzugsweise 100 μm nicht überschreiten, eingesetzt werden. Magensaftresistente Vinylpolymerisate in dieser Teilchengröße sind an sich durch das Verfahren der Perlpolymerisation leicht zugänglich; man sus-

Carbonsäuren und wasserunlöslichen Vinylmonomeren als Tröpfchen in einer wäßrigen Phase und überführt die Tröpfchen durch Polymerisation in kugelförmige Polymerteilchen. Es gibt auch physiologisch unbedenkliche Weichmacher für derartige Polymere mit einer für das Thermogelierungsverfahren ausreichenden Wasserlöslichkeit, z.B. Polyäthylenglykole oder Zitronensäureester. Dennoch läßt sich das Thermogelierungsverfahren mit diesen Perlpolymerisaten nicht durchführen. Es kommt nicht zu einer Gelierung und infolgedessen auch nicht zu einer gleichförmigen, porenfreien Filmbildung, was für eine magensaftresistente Umhüllung der Arzneiformen unerläßlich ist.

Verfahren der Thermogelierung aufzufinden, mit denen sich ebenso wie mit Cellulosederivaten gleichförmige und geschlossene Überzüge auf Arzneiformen erzeugen lassen. Es wurde gefunden, daß die durch Sprütrocknen gewonnenen Bindemittelpulver gemäß dem Hauptpatent für diesen Zweck geeignet sind. Sie werden erfindungsgemäß in Form einer Suspension in einer wäßrigen Lösung eines Weichmachungsmittels für das Vinylcopolymerisat angewendet und durch Erwärmen der Suspension in eine Überzugslösung übergeführt. Die Vinylcopolymerisate bilden wenigstens dann eine Lösung bzw. Paste, wenn das in der Suspension enthaltene Wasser beim Erwärmen wenigstens teilweise verdampft ist. Es handelt sich nicht immer um eine völlig homogene Lösung, da die Kernbereiche der ursprünglichen Latexteilchen manch-



mal ungelöst bleiben, jedoch fließen die gelierten äußeren Bereiche der Polymerpartikel zu einer weitgehend homogenen Phase zusammen.

Die Überzugsmittellösung kann dann heiß auf die Arzneiform aufgetragen werden. Die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, die Suspension
ummittelbar auf der Oberfläche der Arzneiformen zu erwärmen und dadurch in eine filmbildende Überzugslösung
umzuwandeln. Sie kann in diesem Falle so zusammengesetzt
werden, daß die entstehende Lösung die Beschaffenheit
eines wenig oder gar nicht fließfähigen Gels hat. Beim
Abkühlen entsteht eine harte, nichtklebende, porenfreie
Umhüllung.

Erfindungsgemäß werden als Bindemittel Pulver verwendet, 15 die man durch Sprühtrocknen aus einer wäßrigen Dispersion eines physiologisch unbedenklichen, in organischen Lösungsmitteln löslichen Vinylcopolymerisats erhält, das in einem Teil des Bereichs zwischen pH 1,5 und 8 wasserunlöslich und in einem anderen Teil dieses Bereichs in Wasser löslich oder 20 quellbar ist, wobei am Aufbau des Vinylcopolymerisats als wasserlösliche ungesättigte Verbindungen äthylenisch ungesättigte polymerisierbare Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Salze, Amide, Hydroxyalkylester, Monoalkylaminooder Dialkylaminoester oder Monoalkylamino- oder Dialkyl-25 aminoalkylamide oder die wasserlöslichen Salze oder Quaternisierungsprodukte der genannten Aminogruppen enthaltenden Verbindungen oder Vinylpyrrolidon oder ein N-Vinylimidazol und als eine oder mehrere ungesättigte, wasserunlösliche Homopolymerisate ergebende Verbindungen ein Styrol, Vinyl-30

78-

acetat, ein Olefin oder vorzugsweise ein Alkylester der Acryl- oder Methacrylsäure mit 1 bis 10 C-Atomen im Alkylrest beteiligt sind. Die wasserlöslichen Monomeren bilden vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% der dem Vinylcopolymerisaten zu Grunde liegenden einfach äthylenisch ungesättigten, radikalisch polymerisierbaren Verbindungen. Der Anteil der in Wasser schwer oder unlöslichen Monomeren, die einen Anteil von 20 bis 95 Gew.-% der Vinylcopolymerisate bilden, richtet sich nach dem Grad der Hydrophilie des damit michpolymerisierten wasserlöslichen 10 Monomeren.

5

Die bevorzugt verwendeten Vinylcopolymerisate sind im wesentlichen aus Acrylverbindungen aufgebaut und enthalten 10 bis 60 Gew.-% Einheiten von a, ß-ungesättigten 15 Carbonsäuren, insbesondere Acryl- oder Methacrylsäure, und zum übrigen Teil Einheiten von Alkylestern der Acryloder Methacrylsäure mit 1 bis 8 C-Atomen im Alkylrest. Sie ergeben in der Regel magensaftresistente Oberzüge, die im alkalischen Bereich des Darms löslich sind oder 20 zumindest anquellen und für den Arzneimittelwirkstoff diffusionsdurchlässig werden.

Mit besonderem Vorteil wird bei der Herstellung des Bindemittelpulvers das Verfahren der Sprühtrocknung so durchge-25 führt, daß die Polymerisatpartikeln die minimale Filmbildungstemperatur (MFT) nicht überschreiten. Diese bevorzugt verwendeten Pulver sind daran kenntlich, daß die einzelnen Pulverkörnchen aus lose aggregierten Feinpartikeln zusammengesetzt sind. Diese Beschaffenheit ist 30



- X -

unter dem Mikroskop, vor allem bei etwa 40facher Vergrößerung unter dem Stereoauflichtmikroskop erkennbar. Die Körnchen lassen sich mit einer Nadel praktisch ohne mechanischen Widerstand wie ein lockerer Schneeball zerteilen, wobei krümelige, weiche Bruchstücke an dem zerteilenden Werkzeug haften bleiben. Der Durchmesser der Körnchen liegt im allgemeinen unter 100 µm, vorzugsweise im Bereich von 20 bis 60 µm.

5

Das in der Suspension enthaltene Weichmachungsmittel muß 10 eine Reihe von Forderungen erfüllen. Aus galenischen Gründen muß es natürlich physiologisch unbedenklich sein. Mit dem Vinylcopolymerisat muß es in solchem Maße verträglich sein, daß sich dieses in der Wärme darin löst und die entstandene, mehr oder weniger gelartige Lösung beim Abkühlen und bei 15 längerer Lagerung homogen bleibt. Schließlich setzt das Verfahren voraus, daß das Weichmachungsmittel in der wäßrigen Phase der Suspension wenigstens in solchem Maße löslich ist, daß bei einem technisch sinnvollen Feststoffgehalt eine für den Gelierungsvorgang ausreichende Menge des Weichmachungs-20 mittels vorhanden ist. Dafür genügt eine Löslichkeit von 0,2 %, die wenigstens beim Erwärmen und vorzugsweise auch bei Raumtemperatur gegeben

sein sollte, wenn auch die Löslichkeit im allgemeinen deutlich über diesem Wert liegt. Weiterhin darf es beim Erwärmen nicht oder nur wenig flüchtig sein.

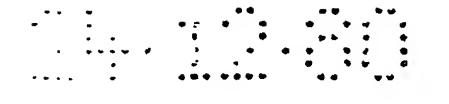
Weichmachungsmittel, die diese Forderungen erfüllen und sich insbesondere zur Verarbeitung von Vinylcopolymerisaten 30 auf Basis von Acrylverbindungen eignen, sind z.B. Polyäthylenglykole, wobei solche mit Molekulargewichten über 300 besonders bevorzugt sind, und niedere Zitronensäureester, z.B. Triäthyl-zitrat und Acetyl-triäthyl-zitrat.

5

Die zweckmäßigste Ausführungsform der Erfindung besteht in der Verwendung einer lagerfähigen, vorfabrizierten wäßrigen Suspension, die auf die zu beschichtenden Arzneiformen aufgetragen wird. Das Mischungsverhältnis von Vinylcopolymerisat und Weichmachungs-10 mittel liegt in der Suspension, vorzugsweise im Bereich von 3 : 1 bis 20 : 1 Gewichtsteilen. Der Feststoffgehalt der Suspension liegt beispielsweise im Bereich von 5 bis 30 Gew.-%. Demnach muß die wäßrige Phase aus einer etwa 0,2 bis 20 Gew.-%igen Lösung des 15 Weichmachungsmittels bestehen. Die Suspension kann gegebenenfalls weitere Bestandteile, wie wasserlösliche Verdickungsmittel, Emulgiermittel, Gleitmittel, Füllstoffe, Pigmente und gegebenenfalls auch zusätzliche pharmazeutische Wirkstoffe enthalten. 20

Die Suspension kann wie andere flüssige Überzugsmittel in üblichen Dragierkesseln, Filmcoatinggeräten auf Arzneiformen, wie Tabletten, Drageekerne, Kapseln, Granulate, Pellets, Wirkstoffkristalle oder -Pulver aufgetragen werden. Man erwärmt zweckmäßig durch Einblasen von Warmluft, die etwa 40 bis 100°C haben kann, wodurch gleichzeitig Wasser aus der Suspension verdampft wird. Bei einer Oberflächentemperatur von 35 bis 50°C tritt Verfilmung ein. Dabei werden Poren und Hohlräume in der Oberfläche der Arznei-

^{*)} oder in Wirbelschichtapparaten



-8-

formen ausgefüllt. Für einen gleichförmigen, porenfreien Überzug werden 1 bis 5 mg Bindemitteltrockensubstanz/cm² Oberfläche in einer Schichtdicke von 5 bis 100 µm aufgetragen, was durch Aufgeben der Suspension in mehreren Anteilen erfolgen kann.

5

10

15

20

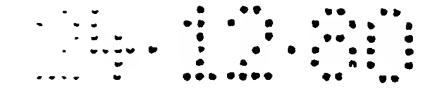
25

30

Grundsätzlich ist es auch möglich, die filmbildende Suspension auf der Oberfläche der Arzneiform selbst zu erzeugen. Man befeuchtet z.B. die im Dragierkessel rollenden Arzneiformen mit der wäßrigen Lösung des Weichmachungsmittels und streut das Bindemittel als trockenes Pulver ein, gegebenenfalls vermischt mit anderen pulverförmigen Bestandteilen. Man kann sogar das Wasser und das Weichmachungsmittel getrennt zusetzen und dann das Pulver einstreuen. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß die erfindungsgemäß erzeugte Überzugsschicht eine von mehreren Schichten, die gegebenenfalls nach unterschiedlichen Verfahren erzeugt sein können, bilden kann und im Endprodukt nicht die äußerste Hülle zu sein braucht. Derartige Mehrschichtüberzüge werden gelegentlich zum Zwecke der gezielten Steuerung der Wirkstofffreigabe angewendet. Ein wesentlicher Vorteil der Erfindung liegt in der Möglichkeit, überzogene Arzneimittel, die früher mit organischen Überzugsmittellösungen hergestellt wurden, ohne Anderung der Zusammensetzung und der Eigenschaften des Oberzugs mit einem von brennbaren Lösungsmitteln freien Oberzugsmittel herzustellen, was z.B. durch den Einsatz von filmbildenden wäßrigen Dispersionen nicht ohne weiteres möglich ist.

Beispiele:

- 1. 100 g sprühgetrocknetes Pulver eines Copolymerisates aus 50 Gewichtsteilen Dimethylaminoäthylmethacrylat, 5 25 Gewichtsteilen Methylmethacrylat und 25 Gewichtsteilen Butylmethacrylat wurden in einer Lösung von 30 g Polyäthylenglykol 3000 in 870 g Wasser durch Rühren in einem Magnetrührer suspendiert und mit einer Luftdruckspritzpistole auf 2,5 kg Tabletten von 8 mm Durchmesser aufge-- 10 sprüht. Die Kerne waren vorher durch Warmluft auf eine Temperatur von 35 °C gebracht und während des prozesses bei dieser Temperatur gehalten worden. Nach einer Auftragszeit von 60 Minuten waren die Tabletten vollständig mit einem glänzenden Überzug versehen. In 15 künstlichem Magensaft bei pH 1,8 löst sich der Überzug innerhalb von 5 Minuten auf.
 - 2. 2 kg Tablettenkerne (7 mm Durchmesser, 140 mg Gewicht) wurden in einem Dragierkessel mit 35 cm Durchmesser bei 20 einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 40 UpM unter Einblasen von Warmluft bei 35 °C auf etwa 30 °C vorgewärmt. Ober die Kesselöffnung wurde eine Luftdruckspritzpistole mit einer Düsenöffnung von 0,5 mm montiert und in das Vorratsgefäß 250 ml einer 10 %igen wäßrigen Lösung von 25 Polyäthylenglykol 6000 eingefüllt. Nun wurden abwechselnd die Tabletten durch Einsprühen von jeweils etwa 15 ml Polyäthylenglykol-Lösung befeuchtet und mit einem Sieb jeweils etwa 5 g eines Copolymerisates aus gleichen Teilen Methylmethacrylat und Methacrylsäure eingestreut. 30 Insgesamt wurden so etwa 250 ml wäßrige Polywachslösung aufgesprüht und insgesamt 100 g des gleichen Pulvers eingestreut.



Die Temperatur der Tablettenkerne wurde durch weitere Warmluftzufuhr bei etwa 35 °C - 45 °C gehalten. Zum Schluß wurden die Filmtabletten im geschlossenen Kessel noch 5 Minuten bewegt, wobei ein glänzender Schutzüberzug entstand. Die überzogenen Tabletten zerfallen in Wasser und künstlichem Magensaft innerhalb von etwa 15 Minuten.

- 3. Analog zu Beispiel 1 wurde eine Suspension verarbeitet, die als Bindemittel ein Copolymerisat aus 70 Gewichtsteilen Methylmethacrylat und 30 Gewichtsteilen Methacrylsäure enthielt. Es wurden Tabletten erhalten, die in künstlichem Magensaft (nach USP) innerhalb von 1 Stunde nicht zerfallen, sich aber in künstlichem Darmsaft bei pH 7,5 nach 30 Minuten auflösen.
- In 200 g eines wäßrigen Emulsionspolymerisats aus
 70 Gewichtsteilen Athylacrylat und 30 Gewichtsteilen
 Methylmethacrylat wurden 20 g eines sprühgetrockneten
 Pulvers aus einem Copolymerisat aus je 50 Gewichtsteilen
 Methylmethacrylat und Methacrylsäure suspendiert
 und in einem Wirbelschichtgerät auf 1 kg Ethylefrin Pellets von 0,8 1,2 mm Durchmesser aufgesprüht.
 Die Zulufttemperatur betrug 45 °C, die Ablufttemperatur
 30 35 °C. Die überzogenen Wirkstoffpellets zeigen in
 künstlichem Magensaft eine über 2 Stunden retardierte
 Wirkstoff-Freigabe.